Ueber das

Schicksal des Arbutins

im menschlichen Organismus.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der Königlichen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt am 20. Juni 1884 von

Ernst Feibes

aus Münster in Westfalen.

WÜRZBURG.

Köhl & Hecker'sche Buchdruckerei.

1884.

Referent:
Herr Professor Kunkel.

Seinem

Theuren Vater

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Die Pharmakologie verdankt den grossen Fortschritt in den letzten Decennien wesentlich dem Umstande, dass sie zur Erforschung ihrer Untersuchungsobjekte die experimentelle Methode eingeführt hat, wir meinen das Thierexperiment und die physiologische Chemie. Durch diese ist sie gegenüber der früheren meist unkritischen Beobachtung am Krankenbette im Stande, ganz genau die Einwirkung von Heilmitteln in physiologischer sowohl als auch in toxikologischer Beziehung zu beurtheilen.

Ich beschreibe in dem Folgenden die Resultate von Versuchen, die ich im „pharmakologischen Institut zu Würzburg“ ausgeführt habe.

Herrn Professor Kunkel sage ich für seinen gütigen Beistand meinen besten Dank.

Die Folia Uvae ursi wurde zunächst um 1750 von De Haen in den Arzneischatz eingeführt und dann von Murray und vielen anderen gegen katarrhalische Affektion des Harn-Apparates in Anwendung gebracht. Von den aus diesen Blättern darstellbaren Stoffen ist nach den jetzt bekannten Wirkungen nur dem Arbutin ein bestimmter Einfluss zuzuschreiben.

Die pharmazeutische Wirkung dieses Stoffes ist zu wiederholten Malen bereits Gegenstand verschiedener Untersuchungen gewesen. Die letzten Mittheilungen darüber von Lewin in Virchow's Archiv Band 92 3. Heft 1883 und von Paschkis in der „Wiener medizinischen Presse“ Nro. 13 pag. 396 — 99 sind

während der Bearbeitung der nachfolgenden Untersuchung veröffentlicht worden, die durch Ferien und andere Zwischenbeschäftigung verschiedentlich unterbrochen werden musste.

Bevor ich nun die von uns gefundenen Resultate niederschreibe, halte ich es für zweckmässig, kurz die bis jetzt gelieferte Literatur voranzuschicken.

Zunächst nenne ich die Werke, die das Arbutin pharmakologisch behandeln:

von Mering

Pflüger's Archiv XIV. 276 ff. M. fand, dass das Arbutin bei Kaninchen zum grössten Theil in Zucker und Hydrochinon gespalten wurde.

Lewin, L.

Virchow's Archiv 92. 3. Heft 1883.

Menche

Centralblatt für klinische Medizin, Bonn 1883, 433 ff. M. glaubt, dass das Arbutin die Wirkung eines Diuretikums habe.

Dr. Heinrich Paschkis

Ueber die arzneiliche Wirkung des Arbutins und der Folia Uvae ursi. Wien, medizinische Presse 1884. Nro. 13 pag. 396—99. P. behandelte 8 Fälle von Blennorrhoe und 8 von Cystitis mit Arbutin. Auf die ersteren hatte diese Behandlung wenig Erfolg; in allen Fällen blieb die Sekretion durchaus unverändert eitrig, während allerdings in drei Fällen Schmerzlinderung zu bemerken war; jedoch war in einem Falle nach Genuss von 30,0 Gr. in 12 Tagen vom 6. Tage Schmerz in den Schwellkörpern des Penis, Harndrang und blutiger Harn zu konstatieren, welche Symptome jedoch am 12. Tage verschwanden. Bei sämmtlichen 8 Fällen von Cystitis trat in Bezug auf die Sekretion auch nicht die geringste Aenderung ein, nur in 3 Fällen

von Cystitis blennorhogica konnte von einer geringen Schmerzlinderung die Rede sein. Die Reaktion des Harns blieb bei alkalischer stets alkalisch, während in 2 Fällen der früher sauere Harn alkalisch wurde. P. bemerkte ebenfalls, dass der Harn grünlich verfärbt wurde, zumal bei alkalischer Reaktion, jedoch entscheidet er nicht, ob dies auf Hydrochinonbildung beruht. Nach mehreren Versuchen stellt P. den Satz auf, dass wenn die Wirkung des Arbutins auf Hydrochinonbildung beruht, dieses in grossen Dosen und einige Zeit hindurch zu geben sei. Ferner wurde eine grosse Menge Arbutin unverändert im Harn constatiert.

P. hält nach alle dem die Wirkung des Arbutins für eine mindestens problematische.

Schroff

Lehrbuch der Pharmakologie. 4. Aufl. 133 ff. Sch. fand bei Dosen von 0,1—0,5 keine Wirkung. Die Menge und Farbe des Harns war nicht verändert, und konnte das Arbutin in demselben auch nicht nachgewiesen werden.

Jablonowski, Julian

De Sautonini, Berberini Narcotini, Arbutini, Citratis Ferrici intra organismum hunnamum rationibus. Dissertation, Dorpat 1858. J. konnte im Harn Hydrochinon nicht nachweisen, jedoch glaubte er eine Vermehrung des Phenols und Anwesenheit von Benzoësäure im Harn konstatieren zu können.

Die chemischen Abhandlungen will ich nur der Vollkommenheit wegen namhaft machen, ohne weiter über ihren Inhalt zu referiren:

H. Hlasiwetz und J. Habermann

Bd. 71 II. Abthl. 1875. Monatshefte für Chemie und verwandte Theile anderer Wissenschaften.

A. Kawalier
Daselbst IX Bd. 290.
A. Strecker
Annalen der Chemie und Pharmacie 107, 228, 118.
Zwenger und Himmelmann
Ueber Chinasäure, Ericinon und Arbutin.
H. Schiff
Zur Constitution des Arbutins. Ann. d. Chemie u. Pharm. 153, 247.
J. Habermann
Ueber das Arbutin. Monatshefte für Chemie etc. Bd. V 1883 Seite 753 ff.

Arctostophylos Uvae ursi L., die gemeine Bärentraube, gehört der Familie der Ericaceen an, und wird im nordwestlichen Deutschland stellenweise häufig, namentlich aber auf den Alpen, in Norwegen, in Amerika und im nördlichen Asien gefunden. Sie ist ein der Preisselbeere ähnliches Sträusslein, nur etwas grösser und derber, fast mit dieser gleiche Früchte tragend. Man muss demnach darauf achten, dass die Blätter nicht mit denen der Preisselbeere gemengt in den Handel kommen. Die Blätter dieser Pflanze enthalten also unter anderen Stoffen das Glykosid Arbutin, das bei Blasenkatarrh einen günstigen Einfluss haben soll. Dieses zu untersuchen habe ich folgende Arbeiten gemacht.

Die fein zerschnittenen getrockneten Blätter, wie sie im Handel vorkommen, wurden verschiedene Male mit Wasser ausgekocht, so dass wohl der grösste Theil der darin enthaltenen in Wasser löslichen Stoffe extrahiert war. Die vereinigten Auszüge lieferten dann ein braun-gelbes Dekokt, das dann filtrirt und mit einer Lösung von essigsaurem Blei ausgefällt wurde. Es entstand dann ein dicker stark gelber Nieder-

schlag, während die Flüssigkeit selbst blass weinfarben durchfiltrierte. Letztere enthält neben einem braunen, humusähnlichen Harze das Arbutin.

Den oben genannten Niederschlag behandelte Kawalier (Annalen der Chemie und Pharmacie Vol. LXXXIII pag. 356) folgendermassen: „Derselbe wurde gewaschen und in Wasser durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Schwefelblei wurde abfiltriert und die so bleifrei gemachte Flüssigkeit in einem Strom von Kohlensäure zu schwacher Syrupconsistenz abgedampft. Daraus schieden dann allmälig bräunlich gefärbte Krystalle von Gallussäure ab, die durch Umkrystallisiren mit Thierkohle rein erhalten wurde."

Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff vollkommen ausgefällt, der schwarze glänzende Niederschlag von Schwefelblei abfiltrirt, wobei das Filtrat wasserklar und farblos durchfloss. Die Flüssigkeit wurde dann bis zur Syrupconsistenz eingedampft, wobei sie sich stets braun-roth färbte, und dann kalt gestellt. Nach einigen Tagen schieden sich ziemlich viel Krystalle ab, die ganze Masse erstarrte darauf zu einem Krystallbrei, dieser wurde dann in einen Sack gegeben, der mit einer Handpresse so stark als möglich ausgepresst wurde, denn nur auf diese Weise gelang es, die Mutterlauge zum grössten Theile zu entfernen. Die alsdann in dem Beutel residuirende Krystallmasse wurde in Wasser gelöst, mit Thierkohle gekocht, filtriert und zur Krystallisation gestellt. Es schieden sich dann bei weitem reinere Krystalle aus, die wiederholt umkrystallisirt rein waren oder wenigstens einem Präparat entsprachen, das für die therapeutische Darreichung reinem Arbutin ohne jedes Bedenken ungefähr gleichgesetzt werden kann.

Diese zuerst von Kawalier und Himmelmann, dann von Strecker wieder angegebene Darstellungs-

weise ist, wie wir sehen, ziemlich umständlich und zeitraubend und giebt auch kaum eine erschöpfende Ausbeute. Auch ist die Reinigung des Präparates durch die grosse Menge von Gerbsäuren, die in dem wässerigen Auszug eingehen, nach dem angegebenen Verfahren ungemein beschwerlich.

Nach verschiedenen Versuchen scheint uns die folgende Methode, wenn auch noch nicht glatt, so doch einfacher und kürzer zu einem auch quantitativ befriedigenderem Resultat zu führen.

Wir ziehen die im Mörser oder sonstwie zerkleinerten Blätter in einem passenden Extraktionsapparat mit absolutem Alkohol aus. Der stark grünbräunlich gefärbte Alkohol wird dann bis zur Trockne eingedampft und die wässerige Lösung hievon, wie oben beschrieben, mit Blei behandelt. Der Versuch, anstatt des Bleies, das dann die umständliche Schwefelwasserstoffbehandlung nothwendig macht, andere Metallsalze zur Ausfällung der Gerbsäuren zu verwenden, erwies sich immer unzweckmässiger als der bislang eingeschlagene Weg.

Diesen so erhaltenen Bitterstoff nannte Kawalier 1852 Arbutin. Ueber die Formel dieses Körpers ist viel gestritten worden. Habermann glaubt nach genauer analytischer Untersuchung die Formel C_{25} H_{34} O_{14} für geeignet, die Konstitution des Arbutins auszudrücken. Die Eigenschaften desselben fanden wir den bisherigen Angaben durchaus entsprechend.

Das Arbutin krystallisiert in zu Büscheln vereinigten seidenglänzenden, farblosen 2—3 cm langen Nadeln und ist von intensiv bitterem Geschmack. Die leichte Löslichkeit in Wasser und Alkohol eignen beide Flüssigkeiten zur Extraktion der Bärentraubenblätter, während die schwerere Löslichkeit in Aether ein Ausziehen der-

selben durch dieses Lösungsmittel zu umständlich machen würde.

Das Arbutin enthält, wenn es krystallinisch ist, einen bestimmten Gehalt an Krystallwasser, das durch Erhitzen ausgetrieben werden kann, wobei es dann zu einer amorphen, glasigen Masse erstarrt. Erhitzt man mässig, so entweicht auch ein Theil des Krystallwassers, ohne dass die Krystalle undurchsichtig werden. Schiff fand den Gehalt an Krystallwasser im Mittel zu 3,78 %, Habermann zu 2,55 %. Da das Arbutin jedoch stark hygroskopisch zu sein scheint, so muss auch sein Wassergehalt dem Feuchtigkeitsgrade der Luft entsprechen.

In Bezug auf die Hygroskopicität des Arbutins hat Habermann sehr genaue und eingehende Versuche gemacht und einen Gehalt von 2,90 % gefunden. Er glaubt, dass man es im Arbutin mit einer Substanz zu thun hat, welche im krystallwasserfreien Zustand ebenso begierig Feuchtigkeit der Luft entzieht, als sie im krystallwasserhaltenden Wasser an die mit Feuchtigkeit nicht gesättigte Luft, und zwar nach deren Feuchtigkeitsgehalt und Temperatur wechselnde Mengen Krystallwasser abgiebt. Der Schmelzpunkt des Arbutins liegt bei 170° C.

Die Lösung desselben reagirt neutral und wird durch Metallsalze nicht gefällt. Versetzt man dieselbe mit einer Mischung von Kupferoxydul und überschüssiger Kalilauge, so gibt es eine dunkelblaue Lösung, aus welcher beim Kochen kein Kupferoxydul ausfällt. Setzt man einer Arbutinlösung Eisenchlorid zu, so färbt sie sich schön blau. Die schon von früheren angegebene Eigenthümlichkeit, dass wässerige Lösungen des Arbutins am Licht sich röthlich-braun färben, fanden wir bestätigt. Diese Veränderung der Farbe bedeutet eine Zersetzung des Arbutins: es ist in diesen Lösungen

freier Traubenzucker vorhanden. Ebenso wird das Arbutin durch längeres Kochen oder auch nur Erhitzen bei höherer Temperatur nicht nur bei Gegenwart von Schwefelsäure, sondern auch von anderen Säuren — etwa Salzsäure — angegriffen, weshalb seine Darstellung immer mit Verlust verbunden ist. Aus diesem Grunde geben wir wegen der Abkürzung und Gründlichkeit des Verfahrens der Extraktion mit Alkohol den Vorzug. Bei der gewöhnlichen Art der Darstellung finden sicher noch grössere Verluste statt. Wir fanden die Menge des Arbutins in den Blättern bis zu 4,5 % bei der oben beschriebenen Methode der Erschöpfung mit Alkohol. Hager gibt in dem „Handbuch der pharmaceutischen Praxis“ 3,5 % an.

Für den Nachweis des Arbutins ist eine Eigenschaft von ganz besonderem Interesse, die wir dieserhalb auch einer genaueren Untersuchung unterzogen haben. Wir meinen sein specifisches Drehungsvermögen. Zu diesen Untersuchungen haben wir uns des Polarisationsapparats von Soleil-Ventzke bedient. Die wässerigen Lösungen drehen die Polarisationsebene nach links, und zwar ist das specifische Drehungsvermögen $(\alpha)_j$ — 67,2° (Traubenzucker + 56°). Dieses ist die zuverlässigste Zahl aus vielen Einzelbestimmungen. Wir fanden Zahlen, die auf das Drehungsvermögen des Traubenzuckers als + 1 bezogen, zwischen — 1,18 und — 1,22 schwankten.

So weit unsere Versuche reichen, ist die Drehung der Arbutinlösung constant, also keine Halbrotation und Birotation vorhanden, und innerhalb der engen Grenzen, die wir benützten, ist die Drehung einer Lösung dem Gehalte proportional.

Die Verdauungssäfte greifen das Arbutin bei Körpertemperatur nur langsam an.

Frischer Speichel bewirkt erst nach einstündiger Digestion bei etwa 40° C. eine eben merkliche Zersetzung.

Frischer Hundemagensaft wirkt am stärksten. Schon nach einer halben Stunde ist mit Fehling'scher Lösung — einer alkalischen Seignettesalzlösung der ein bestimmtes Quantum Kupfervitriol zugesetzt ist — eine starke Zuckerreaktion zu erhalten und eine eben merkliche Zersetzung ist schon nach kürzerer Zeit eingetreten. Steht der Magensaft längere Zeit, wobei schon für das Auge erkennbare Veränderungen eingetreten sind, so wirkt er dann nicht mehr specifisch, sondern nur wie eine stark verdünnte Salzsäurelösung von etwa 2 pro mille.

Ueber die Wirkung des pankreatischen Saftes können wir leider eine bestimmte Angabe nicht machen. Ein nach Kühne aus Ochsen-Pankreas dargestelltes Präparat — Trypsin — gab einen wässerigen Auszug, der nach einstündiger Digestion bei 40° C. eine nur minime Spaltung des Arbutins zu Stande gebracht hatte. Dieses Präparat hatte aber auch auf rohen und gekochten Stärkekleister eine ausnehmend schwache Wirkung, so das wir nach diesem Versuch die Frage über die Spaltbarkeit des Arbutins durch Pankreas-Ferment noch offen lassen müssen.

Glatt wird das Arbutin gespalten durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure. Wir haben diese wiederholt durchgeführt, um über die Natur des bei der Spaltung auftretenden Zuckers in's Klare zu kommen. Es wurde unter Zusatz einer bestimmten Menge von Normalschwefelsäure gekocht und dann am Ende des Versuchs mit der gleichen Menge Normal-Alkali neutralisirt. Es tritt dabei Bräunung und Ausscheidung von harzigen Stoffen auf, die eine genaue Bestimmung ausserordentlich erschweren. Diese, so lange noch saure

Reaktion besteht, geringe gelblich-röthliche Tingirung schlägt sofort bei Neutralisation in tiefes Roth um, das sich bei Alkalisation sehr rasch in immer tiefer braune Töne verwandelt. Diese gebildeten, färbenden Stoffe erschweren die weitere Untersuchung ausserordentlich.

Die Prüfung mit dem Polarisations-Apparat ergibt immer nach etwa einstündigem Kochen mit Schwefelsäure, dass die vorher vorhandene Linksdrehung der Arbutinlösung sich in Rechtsdrehung umgewandelt hat. Von den Spaltungsprodukten des Arbutins ist nur der entstandene Zucker optisch aktiv. Das Hydrochinon ist optisch unwirksam und ebenso ist dieses nach Allem, was man a priori jetzt Zuverlässiges sagen kann, auch das Methylhydrochinon. Es wird also aus dem Arbutin ein rechts drehender Zucker gebildet.

Die Grösse dieser Drehung zu bestimmen, machte Schwierigkeiten wegen der eben beschriebenen Färbung der erhaltenen Lösungen. In sauerer Lösung kann man die Bestimmung nicht ausführen wegen des Metalls an der Füllröhre des Apparats. In neutraler aber ist die Färbung viel stärker. — Dann aber ist die Untersuchung auch möglichst bald anzustellen, weil eben mit der Zeit die Färbung immer mehr wächst. In frischer Lösung aber liefert der Traubenzucker bekanntlich die Erscheinung, dass die Drehung anfänglich viel grösser ist und rasch abnimmt, bis sie allmählig für das mittlere weisse Licht den Werth + 56° erreicht, auf dem sie constant bleibt.

Wir fanden die Drehung in der die Spaltungsprodukte des Arbutins enthaltenen Lösung immer höher, als nach dem berechneten Traubenzuckergehalte zu erwarten war. Sie lag zwischen dem $1^1/_2$fachen und zweifachen der Grösse, die nach der Traubenzuckermenge vermuthet wurde. Wir glauben, dass es sich

hier um Birotation gehandelt hat, und dass der aus dem Arbutin entstandene Zucker Traubenzucker ist.

Von Salzsäure wird das Arbutin viel langsamer und unvollständiger zersetzt als von Schwefelsäure. Selbst nach mehrstündigem Kochen mit etwas $^1/_2$procent. Salzsäure ist noch immer ein grosser Theil des Arbutins unzersetzt in der Lösung. — Bei Gegenwart von freiem Alkali zersetzen sich Arbutinlösung rascher als sonst unter Bildung gefärbter Zersetzungsprodukte.

Betrachten wir nun die therapeutische Wirkung unseres Präparats.

Die entscheidenden Versuche über das Verhalten und die Umsetzungen, die das Arbutin im menschlichen Körper erfährt, stellten wir an uns selbst an. Die Mengen, die wir auf einmal an einem Abend nahmen, betrugen zwischen vier und neun Gramm. Die Art war immer einfach eine wässerige Lösung, der des intensiv bitteren Geschmackes wegen eine kleine Menge gewöhnlichen Rohrzuckers zugesetzt wurde.

Wir bemerkten an uns subjektiv auch nicht die mindeste Veränderung gegen die Norm.

Vor Allem können wir auf Grund der wiederholten Versuche an uns behaupten, dass wir von einer Polyurie, die Schroff nach Arbutingebrauch gesehen haben will, an uns niemals das Geringste beobachteten.

Die Untersuchung des Harns ergab unzweifelhaft, dass weitaus der allergrösste Theil des genossenen Arbutins unzersetzt und in relativ kurzer Zeit den Organismus durchwandert, als solches im Harn wieder erscheint.

Der Harn hat nach Arbutingenuss die normale Farbe, verhält sich aber vom normalen doch insofern verschieden, als er nach einiger Zeit anfängt, sich immer tiefer, bis zu tief roth-braun zu verfärben. Diese Verfärbung bedeutet eine spontan eintretende

Zersetzung des Arbutins und die Raschheit und Stärke seines Auftretens hängt, ähnlich wie beim Carbolharn, mit der Reaktion zusammen. Bei neutraler oder gar alkalischer Reaktion tritt sie rasch und mit grosser Intensität ein, während sie bei sauerer Reaktion viel länger ausbleibt. Die Verfärbung ist ganz analog derjenigen, wie man sie an Hydrochinon-Lösungen eintreten sieht, die an der Luft stehen. Es ist das ja bekanntlich eine sehr empfindliche Probe auf Hydrochinon, die Gelbfärbung, die dieses Salz mit Ammoniak und anderen Alkalien gibt. Diese Farbe geht allmälig an der Luft in einen tieferen Ton über.

Bereitet man sich wässerige Lösungen aus Hydrochinon und Traubenzucker, so geben diese mit Alkali versetzt rascher und viel stärker eine Bräunung, als die reine Hydrochinonlösung für sich.

Die Natur dieser Körper, die diese Bräunung bedingen, ist bekanntlich wegen der immer weitgehenden Zersetzung mit Sauerstoff nicht weiter festzustellen; wir haben uns deshalb damit begnügt, durch diese Controllversuche festzustellen, dass sowohl Arbutinlösungen an der Luft bei alkalischer Reaktion, als auch Hydrochinonlösungen mit Traubenzucker versetzt dieselben qualitativen Farbenveränderungen zeigten, wie unsere Harnproben.

Die Verfärbung ist von Luftzutritt abhängig: Dies zeigt sich deutlich bei Harnproben, die in hohen Messcylindern aufbewahrt wurden: Die Flüssigkeit fuhr fort, sich intensiver zu verfärben.

Diese Bräunung, so auffällig dieselbe auch sein mag, bedeutet doch nur eine geringgradige quantitative Umsetzung. Bei starker Bräunung des Harns ergab die Untersuchung, dass noch die grösste Menge des darin von vornherein vorhandenen Arbutins unzersetzt war.

Die Untersuchung des Harns wurde natürlich möglichst frisch vorgenommen. Das Arbutin wurde Abends gegeben: der nächste Morgenharn enthielt Alles, — jedoch wurde zur Vorsicht auch noch der Harn des nächsten ganzen Vormittags zugenommen. Dieser letztgelassene Harn zeigte jedoch schon keine oder, wenn man will, nur noch sehr schwache Reaktionen. Als orientierende Probe, ob Arbutin oder das allenfalls nächste Zersetzungsprodukt, das der Organismus liefern musste, Hydrochinonschwefelsäure vorhanden war, diente folgendes Verfahren:

Der Harn wurde etwa zehn Minuten hindurch mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, wodurch das Arbutin, — wenigstens grossentheils — in Hydrochinon und Traubenzucker, ebenso aber auch die Hydrochinonschwefelsäure in Hydrochinon und freie Schwefelsäure gespalten wird. Wenn nothwendig, wird jetzt der Harn zur möglichsten Entfärbung, die jedoch nur theilweise gelingt, mit essigsaurem Blei versetzt und im Filtrat die empfindliche Hydrochinonprobe durch Alkalisieren direkt oder bei zu starker natürlicher Tingirung nach Ausschütteln mit Aether in wässeriger Lösung angestellt.

Der Harn wurde zunächst qualitativ und dann quantitativ auf sein Drehungsvermögen untersucht. Um in möglichst langer Röhre die Bestimmung in dem Polarisationsapparat vornehmen zu können, wurde der Harn mit der Hälfte oder seinem gleichen Volumen Bleizuckerlösung versetzt. Das Filtrat war dann so hell und klar, dass in zehn Centimeter langer Röhre im Soleil-Ventzke'schen Apparat vortrefflich übereinstimmende Beobachtungen des Drehungsvermögens ausgeführt werden konnten.

Zuvor wurde der Kontrollversuch wiederholt angestellt ob die Drehung einer Arbutinlösung durch essigsaures Blei alteriert wird. Der Versuch ergab:

Die Drehung einer 1%igen Arbutinlösung in Graden des Soleil-Ventzke'schen Instrumentes ist gleich — 1,22.

Die Drehung derselben Lösung mit dem gleichen Volumen Bleizuckerlösung verdünnt = — 0,63 (verdoppelt = — 1,26.)

Die Uebereinstimmung der subtilen Versuche ist so vollkommen, dass man für die hier in Betracht kommenden Grössenwerthe sagen kann: Das Blei ändert das Rotationsvermögen des Arbutins in wässerigen Lösungen nicht. (Darnach geht das Arbutin wahrscheinlich auch mit dem Blei keine chemische Verbindung ein, weil nach aller Analogie dann das specifische Drehungsvermögen verändert wäre.)

Es wurde Abends zwischen 8 und 9 Uhr 5,0 Gramm reines Arbutin genommen. Der gesammelte Harn bis zum anderen Mittag — also etwa fünfzehn Stunden — betrug 490 Cubikcentimeter, also gewiss keine Polyurie. Darin wurde nun durch Drehung das Arbutin bestimmt.

Vier Versuche nacheinander in verschiedener Verdünnung etc. etc. ergaben als Mittel von je zehn Einzelbestimmungen den folgenden Gesammtgehalt an Arbutin (nach dem oben schon angegebenen specifischen Drehungsvermögen berechnet):

4,18
6,08
5,05
5,05

20,36 : 4 = 5,09.

Das Mittel ergibt sich also gleich 5,09.

Der Harn zeigte also nach seinem Drehungsvermögen dieselbe Arbutinmenge an, die am Abend vorher per os gegeben wurde. Wir beschreiben diesen Weg der Untersuchung zuerst, weil er uns als der

weitaus sicherste und verlässigste unter all' den versuchten Methoden erschien.

Soviel beweist der Versuch auf alle Fälle, dass von Arbutinmengen, wie sie von uns gegeben wurden, bis zu 9,0 Gramm an einem Abend, jedenfalls der allergeringste Theil im Organismus eine Zersetzung erleidet. Selbstverständlich sprechen die oben mitgetheilten Zahlen eine thatsächliche Unrichtigkeit aus, denn es wurde darnach mehr Arbutin gefunden, als vorher genommen war: aber wir wollten dieselben in aller Vollständigkeit mittheilen, um über die Grenzen unserer Versuchsfehler einen Anhaltspunkt zu liefern; wir bemerken aber dazu, dass die beiden letzten Versuchsreihen, die als Arbutinwerthe 5,05 lieferten, für sich mit besonders gut ausgeruhtem Auge angestellt sind und als Einzelwerthe aus je zehn Einzelversuchen berechnet wurden, welch' letztere vom Mittelwerthe in maximo um 0,1 eines Theilstrichs variirten. Wir könnten also wohl diese Versuche allein als giltig ansehen, wollten aber doch absichtlich keine Versuchszahlen unterdrücken. Das aber möchten wir widerlegen, was scheinbar die obigen Zahlen aussprechen, als ob die in der Bestimmungsmethode liegenden Mängel Fehler im Umfange von 20 Procent des Gesammtresultats unvermeidlich einschlössen.

Die chemische Untersuchung des Harns dehnten wir nach verschiedenen Richtungen hin aus.

Eine Harnportion, die nach Genuss von 9,0 Gramm Arbutin gewonnen war, wurde zunächst bei mässiger Hitze auf dem Wasserbade bei eben neutraler Reaktion langsam concentrirt. Der fast syrupdicke Rückstand wurde zunächst bei neutraler Reaktion wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. In dem braunen schmierigen Rückstand des ätherischen Auszuges konnten kleine Mengen von Arbutin nachgewiesen werden. Darauf

wurde der Harnrückstand angesäuert und wieder mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb eine grössere Menge Rückstand, worunter deutlich krystallinische Bildungen zu erkennen waren, zurück. Dieselben erwiesen sich als kleine Mengen von Arbutin — lieferten Hydrochinon und Zucker. Benzoësäure, die in diesen Auszug eingehen musste, wurde durch sorgfältiges Erwärmen dieses Auszugs als Sublimat zu isoliren versucht. Wir konnten aber keine Anzeige davon erhalten. Durch Kontrollversuche hatten wir uns schon früher überzeugt, dass dieser Weg für den qualitativen Nachweis der Benzoësäure durchaus sicher und dabei wenig zeitraubend ist. Wir glauben darum, dass die von Jablonowski im Harn nach Arbutingenuss gefundene Benzoësäure von primär vorhandener Hippursäure abgeleitet werden muss, welch' letztere irgend einem anderen Nahrungsbestandtheil ihren Ursprung verdankt.

Derselbe Harnrückstand wurde nun weiter durch gelindes Erwärmen vom Aether vollständig befreit, darnach unter Zusatz von Salzsäure in der Retorte mehrere Stunden gekocht, und unter Vorlage eines Liebig'schen Kühlers das dabei übergehende Destillat aufgefangen.

Wir kochten hier zunächst mit Salzsäure unter gleichzeitigem Zusatz einer genügenden Chlorbaryumlösung, um das Auftreten von freier Schwefelsäure durchaus zu vermeiden. Wir thaten dieses unter folgender Voraussetzung.

Das Arbutin wird beim Durchwandern des Organismus entweder zersetzt: dann verschwindet der eine Paarling desselben, der Traubenzucker im Stoffwechsel — er wird nach aller Analogie nicht im Harn ausgeschieden, — während der andere Paarling, das Hydrochinon, im Harn als Hydrochinonschwefelsäure

erscheinen wird. Nun hatten wir damals noch die durch zu flüchtig angestellte Vorversuche bedingte unrichtige Meinung, das Arbutin werde von kochender Salzsäure nicht angegriffen. Durch das Kochen mit Salzsäure sollte zunächst die allenfalls vorhandene Hydrochinonschwefelsäure (und event. andere gepaarte Schwefelsäuren) zersetzt werden. Wir wollten dann mit Aether das freie Hydrochinon aus dem Harn ausschütteln, darnach durch längere Zeit mit verdünnter Schwefelsäure kochen, um jetzt das vorhandene Arbutin in seine Componenten zu zerspalten und die quantitative Bestimmung des Zuckers zur Ermittelung der Arbutinmenge zu benützen.

Das Resultat unseres Versuches war das folgende: Im Destillat war Phenol in quantitativ bestimmbarer Menge nachzuweisen. Wir erhielten alle die bekannten Phenol-Reaktionen: Blaufärbung der ammoniakalischen Lösung mit unterchlorigsaurem Natrium, Millon'sche Reaktion etc. etc., und endlich die zur quantitativen Bestimmung gebräuchliche Fällung mit Bromwasser von bald krystallinisch werdendem Tribromphenol. Für eine Wägungs-Analyse erschien uns die Menge gar klein: wir machten deshalb nur mit einer sehr verdünnten Phenollösung vergleichende Versuche über die Stärke der Bromfällung. Darnach handelte es sich um Milligramme, höchstens um ein Centigramm Phenol.

Wir begnügten uns mit dieser beiläufigen Bestimmung, da ja Phenolschwefelsäure und zwar bis zu den Mengen, die wir fanden, normaler Bestandtheil des Menschenharns ist. (J. Munck in Pflüger's Archiv XII. E. Salkowski, Berliner Berichte IX.) In dem gekochten Harn fanden sich reichliche Mengen von Hydrochinon und von Traubenzucker. Es waren alle Reaktionen dieser beiden Körper zu erhalten: vor Allem drehte der Harn im Polarisationsapparat nach

rechts, während er vorher nach links gedreht hatte. — Die Isolirung des Hydrochinons wurde durch Ausschütteln mit Aether versucht. Sie gelang, was den qualitativen Nachweis anbetrifft, vortrefflich, indem ein ganz reines Präparat durch die in jedem Hilfsbuch der analytischen Chemie beschriebenen Methoden erhalten wurde.

Dagegen war die völlige Ausschüttelung des Harns kaum möglich. Nachdem 20 mal der Harn an 20 Tagen nacheinander mit Aether gestanden hatte und geschüttelt war, ging am 21. Tage immer noch Hydrochinon in den neuen Aether ein. Das Hydrochinon wird wegen seiner guten Löslichkeit in Wasser immer in zu geringen Antheilen von Aether aufgenommen. Wir mussten deshalb darauf verzichten, da schon die Länge der Zeit und das Unvermögen freiwillige Zersetzungen zu hindern, den Versuch unrein machten, auf diesem Wege zu einem quantitativ befriedigenden Resultate zu kommen.

Auch die genaue Bestimmung des aus dem Arbutin gebildeten Zuckers war darnach nicht möglich. Bei dem Neutralisieren der mit Säure gekochten Lösung beginnt sofort starke Dunkel-Färbung, die einmal mit theilweiser Zersetzung des Zuckers verbunden ist: zum anderen macht aber gerade diese Färbung eine genaue Ausführung der gewöhnlichen Methoden zur Zuckerbestimmung unmöglich. Die Titrirung mit Fehling'scher Lösung geht nicht an, einmal wegen der starken Färbung, die ein Erkennen der Endreaktion unmöglich macht, und dann auch deshalb, weil das Hydrochinon ebenfalls alkalische Kupferoxydlösung reduciert.

Die Bestimmung mit dem Saccharimeter ist unausführbar wegen der starken Färbung, die auch in kürzerer Röhre die genaue Einstellung des Ventzke-Soleil'schen Apparats unmöglich macht. Der Nachweis der Rechtsdrehung ist deutlich, aber die Bestimmungen

differiren ihrem absoluten Werthe nach zu sehr von einander, als dass sie zu einem quantitativ bestimmendem Resultate brauchbar wären.

Erwähnen müssen wir noch, dass man schon bei geringem Erwärmen von Arbutinharn mit verdünnter Salzsäure deutliche Hydrochinonreaktionen erhält, wo man an eine Zersetzung von Arbutin noch nicht denken kann. Es ist also eine geringe Menge von Arbutin zweifelsohne im Körper wirklich zersetzt: nach der oben angegebenen Beweisführung ensteht aber eine absolut so geringe Menge Hydrochinon, dass davon eine wesentliche Desinfection nicht erwartet werden kann. Zudem geschieht die Ausscheidung schon in den Nieren, in der Form von Hydrochinonschwefelsäure, resp. deren Salz, von dem eine desinficirende Wirkung noch nicht erwiesen, zudem nicht einmal wahrscheinlich ist. In unseren Versuchen, wo wir bis zu 5,0 und 9,0 Gramm Arbutin in einer Dosis nahmen, betrug die Menge dieser Hydrochinonschwefelsäure höchstens einige Centigramme, eine Menge, die auf etwa ein halbes Liter Urin verdünnt höchstens nur ganz minime desinficirende Wirkung ausüben kann. Es ist demnach auch das Resultat der therapeutiscchen Anwendung des Arbutins entsprechend ausgefallen. Paschkis fand in seinen Fällen von Blasen- und Nierenbecken-Katarrh keine günstige Einwirkung. Der eine Fall von Cystitis, bei dem wir ein allerdings noch unreines Präparat verwandten, zeigte gar keine Besserung im Gegentheil eine Verschlechterung des vorher schon durch Blasen-Ausspülung gebesserten Zustandes.

Wir glauben darum als Resultat unserer Versuche aussprechen zu dürfen, dass das Arbutin im menschlichen Körper nicht zersetzt wird. Die geringen Hydrochinonmengen, die wir im Harn fanden, können nach unseren obigen Mittheilungen mit allem Rechte auf die

im Darmkanal vorkommende geringgradige Zersetzung des Arbutins bezogen werden.

Das in den Kreislauf aufgenommene Arbutin erfährt, da bis zu seiner Ausscheidung durch den Harn keine oder doch eine quantitativ kaum nachweisbare Zersetzung. Es ist dieses Resultat nicht ohne allgemeines Interesse, weil es uns über das Schicksal eines Glykosides im intermediären Stoffwechsel des Menschen einmal einen definitiven Bescheid angibt.

Kurz erwähnen wollen wir am Ende unserer Betrachtung, dass eine geringe desinficierende Wirkung doch dem Arbutin als solchem wahrscheinlich zukommt. Wir versetzten Proben von frisch gelassenem normalen menschlichen Harn mit reinem Arbutin (bis zu einigen Decigrammen auf 100 Ccm.) und fanden, dass eine Abschwächung und Verzögerung der Fäulniss gegenüber anderen ohne diesen Zusatz unter den gleichen Bedingungen im Laboratorium vergleichsweise aufgestellten Proben zu bemerken war. Trübung- und Bakterien-Bildung trat auch in den Arbutin-Harn-Proben auf, aber weit nicht die gleich starke Trübung und der gleiche penetrante Geruch faulenden Harns, wie in den Vergleichsproben. Eine mässige Ansäuerung des Harns mit Salzsäure hatte mindestens die gleich starke desinficierende Kraft. Eine genauere Vergleichung mit anderen Desinficientibus hatte bei der geringen praktischen Bedeutung des Arbutins keinen Werth.

Wir glauben darnach, dass wir uns in Uebereinstimmung mit den Resultaten Paschki's dahin aussprechen dürfen, dass die Behandlung der Katarrhe des Harn ableitenden Apparates mit Arbutin hinter den bisher in der Praxis gebräuchlichen Methoden der inneren und örtlichen Behandlung (Säuren und Ausspülung) weit zurücksteht.